

レーザー誘発バルスジェットメスを用いた安全な内視鏡的粘膜下層剥離術の開発に関する基礎研究

著者	佐藤 千晃
号	82
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3050号
URL	http://hdl.handle.net/10097/62149

氏 名	佐藤 千晃
学 位 の 種 類	博士（医学）
学位授与年月日	平成 24 年 9 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科（博士課程）医科学専攻
学位論文題目	レーザー誘発パルスジェットメスを用いた安全な内視鏡的粘膜下層剥離術の開発に関する基礎研究
論文審査委員	主査 教授 大内 憲明 教授 荒井 陽一 教授 館 正弘

論文内容要旨

【背景】

早期食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic Submucosal Dissection: 以下 ESD）は高い根治性と低侵襲性に優れる一方で、手技の難易度が高い。従来の治療方法は高周波治療器を用いたもので、熱損傷に起因する合併症や切除標本の変性による病理診断への影響が問題である。

【目的】

水流を利用したジェットメスは熱損傷がなく、細血管などの弾性構造物を温存下に組織切開が可能である（組織選択性）。しかし従来の連続流を用いたジェットメスは使用する水量が多い点や切開深達度制御の点で問題があり、内視鏡下に消化管粘膜下層を切開する治療方法は確立されていない。本研究の目的は Ho:YAG レーザーの細管内水中照射により微量のパルスジェットを生成するレーザー誘発パルスジェットメス（以下パルスジェットメス）を用いて、消化管内視鏡下に食道の粘膜下層を切開剥離できる治療器及び治療方法の開発である。

【方法】

パルスジェットをカテーテル型の形状の構造物から噴射可能な治療器の試作を行った。5Fr の心臓冠動脈造影検査用カテーテルを本体とし、テーパリング加工したテフロンチューブをレーザー発光部である長さ 14mm の金属管を介して先端ノズルとして接続した。Y コネクターを介して生理食塩水（100ml/h）を供給し、コア径 0.4mm の石英ファイバーを金属管中央に挿入した。ノズルから噴射されるパルスジェットの衝突力とレーザーエネルギー、stand-off distance（ノズル先端と石英ファイバー先端との距離：以下 SD）の関係を力検出器を用いて測定した。摘出ブタ食道の粘膜下層において ESD の条件設定を行った後、全身麻酔下のブタ 3 頭に対し高周波切開治療器（対照群）と内視鏡用パルスジェットメス（パルスジェット群）を用いて食道 ESD を施行し、安全性、操作性に関する比較検討を行った。両群ともにフックナイフを用いて全周切開を行った後、高周波治療器（フックナイフ）とパルスジェットメスを用いて各群 1 か所ずつ、計 6 か所で ESD を施行した。術直後に食道を摘出し、組織学的に全剥離長に対する熱損傷長の比を測定し、統計学的に検討した。パルスジェットのメスの切開機序を解明するために、食道壁の粘膜層、筋層、粘膜下層、各層における物性値（破断応力）を測定した。

【結果】

パルスジェットの衝突力はレーザーエネルギーが 1.1J/pulse では 1.1～3.1N(最大値 SD 40mm)、1.5J/pulse では 1.5～4.4N(最大値 SD 60mm)であった。ブタ摘出食道を用いた検討では、剥離面筋層への損傷がない切開と、血管の温存が両立する条件はレーザーエネルギー1.1J/pulse、SD100mm(衝突力 $1.3 \pm 0.9\text{N/pulse}$)であった。生体ブタを用いた検討では、パルスジェット群では良好な視野の下、一括切除が可能で、穿孔や処置困難な出血は認められなかった。剥離長に対する熱損傷長比は対照群よりパルスジェット群で有意に低かった(パルスジェット群 $1.01 \pm 4.29\%$ 、対照群 $15.09 \pm 20.60\%$ 、 $p < 0.05$)。粘膜下層の破断応力値は粘膜層と筋層に比べ有意に小さかった(食道粘膜層 $1.32 \pm 0.19\text{MPa}$ 、食道粘膜下層 $0.12 \pm 0.06\text{MPa}$ 、食道筋層 $1.41 \pm 0.34\text{MPa}$ 、 $p < 0.05$)。

【考察】

内視鏡用パルスジェットメスはレーザーエネルギー、SDによりパルスジェットの衝突力を微調整することが可能であった。パルスジェットメスを用いたESDでは、細血管温存下での切開が可能で従来治療器と比較して、剥離面筋層への熱損傷が有意に少ないため穿孔を含め、急性期合併症の軽減につながるものと推察される。食道粘膜下層の破断応力値は食道粘膜層、食道筋層と比較して有意に小さいことから、組織選択的に食道粘膜下層が切開できたものと推察された。本研究の結果より、パルスジェットメスを用いたESDは、従来治療器と比べ、特に安全性の面で優れた治療方法となる可能性が示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 レーザー誘発パルスジェットメスを用いた安全な内視鏡的粘膜下層剥離術の
開発に関する基礎研究

所属専攻・分野名 医科学専攻・外科病態学講座先進外科学分野

学籍番号 氏名 佐藤 千晃

[研究背景と目的] 早期食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術（Endoscopic Submucosal Dissection: 以下 ESD）は高い根治性と低侵襲性に優れる一方で、手技難易度が高い。従来の治療方法は高周波治療器を用いたもので、熱損傷に起因する合併症や切除標本の変性による病理診断への影響が問題である。そのため、これらの問題を解決する機器開発のための研究は非常に重要である。筆者は Ho:YAG レーザーの細管内水中照射により微量のパルスジェットを生成するレーザー誘発パルスジェットメス（以下パルスジェットメス）を用いて、消化管内視鏡下に食道の粘膜下層を切開剥離できる治療器及び治療方法の開発を行うための動物実験と工学実験を行っている。さらにパルスジェットによる切開剥離の機序について検討した。

[研究方法] カテーテルの形状を持った消化管内視鏡用治療器を試作し、パルスジェットの衝突力とレーザーエネルギー、stand-off distance(ノズル先端と石英ファイバー先端との距離: 以下 SD) の関係を工学的に解析した。衝突力はレーザーエネルギーが 1.1J/pulse では 1.1~3.1N（最大値 SD40mm）、1.5J/pulse では 1.5~4.4N（最大値 SD60mm）であり、レーザーエネルギー、SD により衝突力を微調整することを可能とした。ブタ摘出食道を用いた検討では、剥離面筋層への損傷がない切開と、血管の温存が両立する条件がレーザーエネルギー1.1J/pulse、SD100mm（衝突力 1.3 ± 0.9 N/pulse）であり、これが ESD に至適な条件であることを明らかにした。この条件をもとに生体ブタに対し高周波切開治療器（高周波群）と内視鏡用パルスジェットメス（パルスジェット群）を用いて食道 ESD を施行し、安全性、操作性に関する比較検討を行った。

[結果] パルスジェット群では良好な視野の下、穿孔や処置困難な出血を生じることなく、一括切除が可能であった。また剥離長に対する熱損傷長の割合は高周波群よりパルスジェット群で有意に低いことが明らかになった。パルスジェットメスは細血管温存下での切開が可能で高周波治療器と比較して、剥離面筋層への熱損傷が有意に少ないため穿孔などの急性期合併症の軽減につながるということが大いに期待される。さらにパルスジェットメスの切開機序を解明するために、食道の粘膜層、筋層、粘膜下層の物性値（破断応力値）を測定し、粘膜下層の破断応力値が粘膜層と筋層に比べ有意に小さいことを明らかにした。この各層の破断応力値の差が筋層や粘膜層を損傷することなく粘膜下層のみを組織選択的に切開できる機序と推察され、切開される側の物性によって切開機序を説明し得る意義深い知見である。

[結論] 本研究により、パルスジェットメスを用いた ESD は、高周波治療器と比べ、特に安全性の面で優れた治療方法となる可能性が示された。また切開される側の物性値を測定することによって、ジェットメスの切開機序を明らかにするという試みは、パルスジェットメスの今後の適応臓器への拡大を探る上でも重要な知見である。

以上より、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。